

ZUR MUCOVISCIDOSEDIAGNOSTIK IM KINDESALTER
ORALE FETTBELASTUNG ALS ORIENTIERENDER SCHNELLTEST

von

FRANZ RICHTER

1967

Aus der Universitäts-Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. U. Köttgen

ZUR MUCOVISCIDOSEDIAGNOSTIK IM KINDESALTER
ORALE FETTBELASTUNG ALS ORIENTIERENDER SCHNELLTEST

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktrowürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
FRANZ RICHTER
aus Mainz

MAINZ 1967

Dekan: Professor Dr. L. Diethelm
Referent: Privatdozent Dr. W. Toussaint
Korreferent: Professor Dr. U. Köttgen
Tag der mündlichen Prüfung: 2. Dezember 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Symptome der Mucoviscidose	1
III. Allgemeine Diagnostik	3
a) Röntgenuntersuchung	3
b) Stuhluntersuchung	3
c) Duodenalsaftuntersuchung	4
d) Schweißuntersuchung	5
e) Aldosterontest	6
IV. Diagnostik bei Fettresorptionsstörungen	7
a) Die Chylomikronenzählung	7
b) Jodipintest	8
c) Fettbilanzuntersuchung	8
V. Problemstellung	9
VI. Methodik der oralen Fettbelastung	9
VII. Ergebnisse	11
a) Überblick und erste Orientierung	11
b) Trübungswerte der einzelnen Untersuchungsgruppen ...	12
c) Ergebnisse aus den graphischen Darstellungen	13
d) t-Test aus den Mittelwerten der 2- und 4-Stunden- trübung	13
e) Varianzanalyse zwischen Gruppe 1-2 und 2-3	14
VIII. Diskussion	16
IX. Zusammenfassung	19
X. Tabellen und Abbildungen	21
XI. Literaturverzeichnis	31

I. EINLEITUNG

Seit Anfang des 20. Jahrhunderts finden sich in der Literatur verschiedentlich Hinweise auf ein angeborenes, gelegentlich familiär auftretendes Leiden bei Kindern, bei dem man wegen der bestehenden Steatorrhoe eine Pankreasfunktionsstörung vermutete (LANDSTEINER, GARROD u. a.). Erst 1936 wurde die angeborene Pankreasfibromatose mit Bronchiektasien als Untergruppe des Herter-Heubnerschen intestinalen Infantilismus beschrieben (FANCONI u. a. ¹). Nachdem man mit dem Begriff der "coeliac affection" bzw. dem "Zöliakiesyndrom" versucht hatte, eine Bezeichnung für die verschiedenen Erkrankungen mit einer Malabsorption zu finden, differenzierte ANDERSEN 1938 zwischen der echten Coeliacia und der cystischen Pankreasfibrose. Neben dem Pankreas waren bei der cystischen Fibrose auch andere Drüsen durch Änderung der Viskosität ihres Sekrets und damit verbundener Sekretstauung betroffen, so daß später die Bezeichnung Mucoviscidose (=M.) aufkam (FARBER, GLANZMANN). Im letzten Jahrzehnt erschienen eine Reihe von Beiträgen zu diesem Thema, die sich insbesondere mit der Diagnostik und der Differentialdiagnostik der M. befaßten (FANCONI u. a. ², BACHMANN₁, DI SANT' AGNESE₁).

Bei der M. handelt es sich um eine wahrscheinlich autosomal rezessiv vererbliche Krankheit der exokrinen Drüsen, die bei Säuglingen und Kleinkindern der weißen Bevölkerung in einer Häufigkeit von 0,1 - 0,5% auftritt (HÖVELS), wobei die Angaben jedoch schwanken, zumal die M. außerhalb der Klinik noch zu wenig erkannt wird. Auch die Frage des Vererbungsganges ist noch weitgehend ungeklärt. Während BOHN u. a. der Erwachsenen-M. eine dominante Vererbung zusprechen, wird die kindliche M. für eine rezessiv vererbliche Erkrankung gehalten. Beide Eltern müssen heterozygote Erbträger sein, um 25% gesunde, 50% heterozygote und 25% homozygote, manifest erkrankte Genträger zur Welt zu bringen. Welche gefährliche Bedeutung das Leiden hat, ergibt sich daraus, daß in den USA bereits 2 - 5% der Bevölkerung heterozygote Träger der Anlage sein sollen. 50% der Erkrankten sollen das 10., weitere 30% das 18. Lebensjahr nicht überleben (HÖVELS).

II. SYMPTOME

Erste Symptome können sich bereits intrauterin oder postnatal entwickeln; bei 5 - 10% der Erkrankungen tritt ein Meconiumileus auf, wobei es zu Darmstenosen oder kompletten Darmverschlüssen, besonders der distalen Dünndarmab-

schnitte durch zähes, an der Darmwand haftendes Meconium und zu einer Durchwanderungsperitonitis oder Perforation der Darmwand kommen kann (SCHULTZE - JENA). Im Pankreas und in den Schleimdrüsen des Darmes wird ein extrem visköses, mucoproteinreiches Sekret gebildet; die darin auftretenden Präcipitate verstopfen die Drüsenausführungsgänge, wodurch es zu cystischen Auftreibungen der Darmlumina und zu einer fibrösen Umwandlung des befallenen Organs kommt (THOMAIDES u. a.).

Auch in den Schleimdrüsen des Respirationstraktes wird ein zäher Schleim produziert, so daß in den ersten Lebensmonaten bei 90 - 95% der Fälle durch Verstopfen der Bronchioli rezidivierende Bronchitiden, oft von Pneumonien und Atelektasen begleitet, auftreten. Unangenehm wirkt sich insbesondere die spastische Komponente der Bronchitis und ein quälender, pertussiformer Reizhusten aus, der kein Sputum zu fördern vermag. Späterhin können die Erscheinungen zu Bronchiektasien, Lungenemphyse und Cor pulmonale führen. Chronische Sinusitis, Rhinitis und Tonsillitis wie auch Otitis können die Luftwegsalteration begleiten.

Eine Dysfunktion der Schweiß- und Speicheldrüsen führt bei 90% der M-Fälle zur Bildung eines vermehrt elektrolythaltigen Exkrets bei normaler Viskosität des Schweißes (DI SANT' AGNESE₂). Bei stärkeren Schweißverlusten, besonders bei hohen Außentemperaturen, kann es sekundär zu einem Salz mangelsyndrom kommen. Natriumchloridfreie Kost oder Applikation von Steroiden vermögen die Schweißelektrolyte nicht zu reduzieren.

Durch die Unterfunktion des exokrinen Pankreas und den dadurch bedingten Fermentmangel im Duodenalsaft stellt sich meist nach dem Abstillen mit dem Ausbleiben der Muttermilchlipase eine Dyspepsie mit massigen, fetthaltigen, faulig riechenden Stühlen ein (80% der N.). Es entwickelt sich eine Dys- und Atrophie des betroffenen Kindes, da ein Großteil der Nahrung unverdaut ausgeschieden wird. Selbstverständlich können im Zusammenhang mit der Unterernährung Eisen- und Vitaminmangelzustände, besonders der Vitamine der fettlöslichen Reihe, eine Osteoporose sowie eine allgemeine statische Retardierung auftreten.

Ähnlich wie bei der Zöliakie konnten wir auch bei der M. psychische Veränderungen beobachten, wobei im Gegensatz zu dem jähzornigen Wesen der Kinder mit Morbus Herter-Heubner bei den M.-Patienten eher ein weinerliches, etwas depressives, manchmal auch unzufrieden-mürrisches Verhalten auffiel.

III. ALLGEMEINE DIAGNOSTIK

Für die Diagnosestellung der M. halten wir eine genaue Anamnese für besonders wichtig; vor allem rezidivierende Lungen- oder Luftwegserkrankungen, Verdauungsinsuffizienzen beim Kind oder in der näheren Verwandtschaft müssen an eine M. denken lassen. Daneben stehen verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung; die gebräuchlichsten seien hier zitiert.

a) Röntgenuntersuchung

Hinweise auf die Erkrankung kann auch die Röntgendiagnostik geben. Bronchiektasien, chronische Bronchitiden, rezidivierende dystelaktatische Pneumonien, Lungenemphysem, sowie rezidivierende Sinusitiden sind in dieser Hinsicht verdächtig. Auch bei der Diagnose des Meconiumileus Neugeborener und bei wiederholten intestinalen Störungen sind die Röntgenuntersuchungen von vorrangiger Bedeutung (TUCKER u. a.).

b) Stuhluntersuchung

Meconiumuntersuchung:

Bei vorhandener familiärer Belastung mit M. dient die Mischung eines wässrigen Extraktes von Meconium mit 20%iger Trichloressigsäure zur Orientierung über einen erhöhten Mucoproteingehalt des Meconiums. Im Gegensatz zum normalen Meconium tritt eine Eiweißfällung auf (SHWACHMANN u. a. 1).

Stuhluntersuchung auf Ausnutzung:

Der Nachweis von Trypsin, Fett und Stärke soll mindestens 3 x an verschiedenen Tagen bei normaler Kost durchgeführt werden.

1. Trypsin: (SHWACHMANN u. a.)

Eine unentwickelte Filmplatte wird mit je einem Tropfen einer mit Natriumbikarbonat versetzten Stuhlaufschwemmung in einer Verdünnungsreihe benetzt. Normalerweise wird der Film bis zu einer Verdünnung von über 1:16 angedaut.

2. Stärke:

Eine wässrige Stuhlaufschwemmung wird mit etwas Lugol'scher Lösung vermischt, mikroskopiert, wobei bei Diastasemangel unverdaute Stärkekörner blaugefärbt hervortreten.

3. Fett:

Bei einer Stuhlaufschwemmung mit verdünnter Essigsäure sind nach Erwärmung auf dem Objektträger Fetttropfen oder Fettkristalle mikroskopisch nachweisbar, falls nicht genügend Lipase zur Aufspaltung vorhanden ist. Eine quantitative Bestimmung der Fettsäuren im Stuhl ist auch nach folgender, von BÜTTNER

angegebener Methode möglich: 5 g Stuhl + alkoholische Kalilauge + 25%ige HCl-Lösung, Extraktion der entstandenen freien Fettsäure durch Toluol und Titration mit 0,05 n Tetramethylammoniumhydroxydlösung; Umrechnung auf 24 Stundenausscheidung ergibt die Fettsäure in mVal.

c) Duodenalsaftuntersuchung:

Fraktionierte Duodenalsaftuntersuchungen, von SCHULTZE-JENA beschrieben, bringen beim Säugling ab 2. Lebensmonat recht genaue Ergebnisse über den Fermentgehalt, wobei es besonders auf die Lipase ankommt, da dieses Ferment bei Pankreasstörungen vorrangig vermindert ist.

1. Lipase:

Gemessen wird die Wirkung von Duodenalsaftlipase auf 10 ml rohe Milch; bei der Inkubation der Probe im Brutschrank werden durch die Lipasewirkung Fettsäuren freigesetzt, die durch halbstündliche Titrationsen mit n/10 NaOH neutralisiert werden. Angegeben wird der gesamte NaOH-Verbrauch, der normalerweise nach 3 Stunden über 4 ml n/10 NaOH betragen soll (NOTHMAN u. a.).

2. Trypsin:

10 ml einer 1%igen Kasein-1%igen Natriumbikarbonatlösung werden mit kleinen Mengen Duodenalsaft in einer Verdünnungsreihe angesetzt und 3 Stunden im Brutschrank aufbewahrt; die 1, 0 - 0,1 ml D-Saft enthaltenden Röhrchen werden beim Gesunden mindestens bis zum 4. bis 6. Röhrchen angedaut (GROSS, O; FULD, E.).

3. Amylase:

Quantitative, kolorimetrische Bestimmung:

Stärke wird durch Alpha-Amylase (Diastase) in Dextrine und Glucose oder Maltose abgebaut; bei Jodzusatz ergibt die Stärke, jedoch nicht ihre Spaltprodukte, eine Blaufärbung, deren Intensität proportional zur Stärkemenge ist. Die Enzymaktivität läßt sich durch eine Messung der Abnahme der Blaufärbung während der Inkubation des Gemisches Duodenalsaft-Stärkelösung im Brutschrank bestimmen. Angabe in SOMOGYI-Einheiten (SE) pro 100 ml D-Saft. Eine SE entspricht der Enzymmenge, die in 30 min bei 37°C ein mg reduzierende Substanz freisetzt; = 20,7 internationale Einheiten (SMITH u. a. 1, 2; SOMOGYI).

Normale D-Saft-Amylase-Werte (SE):

Bis 2 Mon. = 4 SE 7-12 Mon. = 114 SE 3.-5. LJ = 244 SE

3-6 Mon. = 25 SE 2. LJ = 177 SE Erwachs. über 244 SE

Viskositätsmessung des D-Saftes:

SCHULTZE-JENA beschrieb wie verschiedene andere Autoren die Messung der

Durchlaufgeschwindigkeit des bei der M. visköseren D-Saftes mit Hilfe des OSTWALDTschen Viskosimeters. Bei der M. beträgt die Durchlaufgeschwindigkeit mindestens 120 bis 180 sec. gegenüber 50 bis 90 sec. beim Normalen. Die Ausführung ist jedoch durch die komplizierte Versuchsanordnung zur verbreiteten Anwendung nicht sehr geeignet.

d) Schweißuntersuchung

Einen einfach zu handhabenden Schnelltest für die Feststellung erhöhten Chlorid-Gehaltes des Schweißes stellt der Patchtest dar. Es handelt sich um eine Modifikation des SHWACHMAN-Agarplattentests. Der kaliumchromatbraune, silbernitratenthaltende Papierstreifen (Hersteller: Firma Bactostrip, Zürich) bietet eine praktischere Anwendungs- und bessere Lagerungsmöglichkeit als die Agarplatte.

Die von HILBER und WEINMANN angegebene Methode wurde von uns in leichter Abwandlung verwendet: Nach Abwaschen der gereinigten Hand des Patienten mit Äther wird sie ca. 5 min in Aqua dest. bewegt. Nach dem Lufttrocknen wird sie in einen sauberen Plastikbeutel ca. 30 min lang eingebunden. Haben sich an der Plastikinnenfläche Feuchtigkeitsperlen gebildet, wird mit trockener Pinzette ein halber Patchteststreifen in die Hohlhand des Patienten gelegt und die volaren Fingerflächen des Patienten auf den Streifen gedrückt. Bei Erhöhung des Chloridgehalts im Schweiß ergibt sich eine intensive Gelbfärbung des Streifens durch Silberchloridbildung.

Ein jetzt in vielen Kliniken übliches Verfahren ist die Pilocarpiniontophorese nach GIBSON und COOKE. Gegenüber der früher angewandten Ganzkörperschweißmessung (Plastikbeutelmethode) hat sie den Vorteil der wesentlich geringeren Belästigung der Patienten. Sie kann etwa vom 10. Lebenstag bis zum 12. Lebensjahr mit guter Aussagemöglichkeit über den Gehalt des Schweißes an Natrium, Kalium und Chlor angewandt werden.

Bei sehr dystrophen Säuglingen und Säuglingen, die jünger als 10 Tage sind, wird meist zu wenig Schweiß gewonnen, so daß die Elektrolytbestimmung ungenau ist. Bei älteren Kindern und Erwachsenen sind die Elektrolytwerte im Schweiß schon bei Gesunden in etwa 50% der Fälle erhöht.

Beschreibung der Ausführung: Anlegen einer 5 x 5 cm großen Anode an der mit Äther und Aqua dest. gereinigten Volarseite des Unterarms; das Anodenpolster wird mit 0,064%iger Pilocarpinhydrochloridlösung getränkt, die Kathode wird am Oberarm mit 0,04 n Schwefelsäure getränktem Mullpolster ange-

legt. Die Pilocarpinione wandern in einem Gleichstrom von 4 mA von der Anode in die Haut ein und reizen dort die Schweißdrüsen (Vagusreiz). Ein gewogenes, elektrolytfreies Filterpapier (Firma Schleicher und Schüll, Dassel; Nr. 589¹, Durchm. 4,05 cm) wird anschließend auf der mit Aqua dest. gereinigten Anodenstelle der Haut mit etwas Plastikfolie luftdicht fixiert, bis eine genügende Schweißmenge in das Papier aufgenommen ist. Zu einer einwandfreien Bestimmung sind unserer Erfahrung nach mindestens 100 mg Schweiß notwendig. Anschließend, nach Wiegen des feuchten Filterpapiers, wird mindestens 12 Stunden lang der darin enthaltene Schweiß in einer bestimmten Menge Aqua dest. eluiert. Der Natrium- und Kaliumgehalt des verdünnten Eluats wird im Flammenphotometer gemessen. Eine Chlor-Bestimmung im Eluat ist nach einer Titrationsmethode von SCHALES und SCHALES möglich. Die gewonnenen Werte werden auf die Schweißmenge bezogen, auf mg% oder mVal/l umgerechnet. Es empfiehlt sich bei der Iontophorese für die Anode ein chloridfreies Salz, z.B. Pilocarpinammoniumnitrat statt des üblichen Hydrochlorids zu verwenden, um einen besser verwertbaren Chlorwert des Schweißes zu erreichen. Da Natrium- und Chlorwerte im Schweiß in etwa gleicher Höhe liegen, kann man jedoch die Chlorbestimmung vernachlässigen. Normalwerte im Schweiß: Na bis 60 mVal/l; K bis 12 mVal/l.

Eine weitere Möglichkeit zur Messung des Natriumgehalts im Schweiß unmittelbar auf der Haut kann eine natriumempfindliche Glaselektrode bieten. 1963 wurde dieses Verfahren von GOLDBLOOM und SEKELJ mit angeblich recht gutem Erfolg erprobt. Bei eigenen Untersuchungen konnten wir diese Ergebnisse nicht reproduzieren. Das Ansprechen der von uns verwendeten Glaselektrode (Firma Bingold, Frankfurt/M) war sehr stark von dem Feuchtigkeitsgrad der Hautstelle, der Lage und dem Druck der Elektrodenspitze auf der Hautoberfläche abhängig.

Von den Untersuchungen des Speichels und der Tränenflüssigkeit, in denen man bei der M. auch eine Elektrolyterhöhung festgestellt hatte, ist man in den letzten Jahren wieder abgekommen, nachdem man die schwankende Zusammensetzung dieser Sekrete bemerkt hatte.

e) Aldosterontest

Der von KOCH durchgeführte Aldosterontest ergibt bei Kindern ungenauere Werte als bei Erwachsenen; normalerweise fördert Aldosteron die Rückresorption von Natrium in den Nierentubuli und in den Schweißdrüsen. Bei der M., und zwar bei heterozygoten und homozygoten Genträgern, soll eine sub-

cutane Injektion von 0,4 ml einer isotonischen Glucoselösung mit 10 Gamma Aldosteron an der Iontophoresestelle ein Absinken des Natriumgehalts im Urin, jedoch nicht im Schweiß bewirken; die Schweißmenge soll nicht vermindert werden. Beim Gesunden nimmt die Natriumkonzentration in Urin und Schweiß sowie die Schweißmenge ab.

IV. DIAGNOSTIK BEI FETTRESORPTIONSSTÖRUNGEN

Ausgehend von der Tatsache, daß bei der Einschränkung der Pankreasfermente die Lipase besonders stark betroffen ist, kommt der Fettresorption bei der Diagnose der M. besondere Bedeutung zu.

An dieser Stelle wäre kurz der Weg des aufgenommenen Nahrungsfettes zu erwähnen: Das vorwiegend aus Triglyzeriden bestehende Nahrungsfett wird durch die Lipase in freie Fettsäuren und Mono- bzw. Diglyzeride gespalten, von denen der größte Teil nach Resorption mit Hilfe des Acetyl-CoA und des Malonyl-CoA wieder zu Triglyzeriden resynthetisiert und mit einem Protein verestert wird. Als Chylomikronen gelangen diese Lipoproteid-Fettsäuren (= veresterte Fettsäuren) mit langen Fettsäureketten mit Hilfe der Lymphe über den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Der Abbau der Chylomikronen erfolgt hauptsächlich in der Leber durch Hydrolyse zu endogenen Fettsäuren, die mit den über das Pfortaderblut in die Leber gelangten, unveresterten, kurzkettigen Fettsäuren (bis 14 C-Atome) einen Plasmapool bilden. Zwischen diesem Pool und dem Fettgewebe des Körpers besteht ein wechselseitiger Austausch von Fettsäuren durch Veresterung und Hydrolyse je nach Kalorienbedarf.

Zur Diagnostik bei Fettresorptionsstörungen können folgende Untersuchungen dienen:

a) Die Chylomikronenzählung (JOCHIMS₁):

In stündlichen Abständen nach einer oralen Fettverabreichung wird das lipämische Serum in flache Glasspezialzählkammern eingebracht und die im Serum vorhandenen Chylomikronen unter dem Phasenkontrastmikroskop gezählt. Die Zahl der als Partikel imponierenden Lipoproteide ist dem Grad der Serumtrübung proportional. Wegen der sehr zeitraubenden Zählmethode - es müssen bis zu einigen Millionen Partikel ausgerechnet werden - und den zahlreichen Störfaktoren wurde diese, im Prinzip sehr einleuchtende Untersuchung von uns nicht benutzt.

b) Der Jodipintest (CHERAMY):

Der Test beruht auf einer Spaltung von jodiertem Mohnöl durch Lipase, Resorption der jodierten Fettsäuren und Nachweis des ausgeschiedenen Jods im Harn. Wir verwendeten Lipiodol (Firma Byk-Gulden, Konstanz) statt Jodipin (Firma Merck, Darmstadt), da dieses nicht mehr im Handel ist. Nach einer Jodölverabreichung gemäß dem Körpergewicht wird der Urin 6 Stunden lang stündlich, dann 6-stündlich über 24 Stunden aufgefangen; von jeder Probe wird eine Verdünnungsreihe angesetzt. Nach Freisetzen des Jods mit Salpetersäure aus den verdünnten Lösungen wird mit einer Stärkelösung der Jodgehalt geprüft (SILVERMAN u. a.).

Eutrophe Kinder sollen nach 4 Stunden eine stark positive Jodprobe im Harn zeigen, 22% der Dystrophen zu diesem Zeitpunkt noch eine negative; bei der M. soll eine positive Reaktion noch später oder überhaupt nicht eintreten. Die verzögerte Jodausscheidung bei der Dystrophie wird mit einer ungenügenden Fermentsynthese infolge eines Aminosäuredefizits erklärt; für diese Annahme spricht die Besserung der Ausscheidung nach Beseitigung der Dystrophie. Aus später noch anzuführenden Gründen sind wir jedoch mittlerweile von diesem Test abgekommen (Abb. 8).

c) Fettbilanzuntersuchung:

Fettresorptionsstörungen kann man seit Einführung der markierten Fettsäuren in Verbindung mit der Scintigraphie mit recht guten Ergebnissen bei einer im übrigen aufwendigen Methode darstellen (BLOMSTRAND u. a.). Bei diesen sogenannten Fettbilanzuntersuchungen wird ein Fettresorptionskoeffizient bestimmt. Angegeben wird der Mittelwert aus 3 Tagen Stuhlsammlung bei täglicher Verabreichung von 3 g Fett je kg Körpergewicht. Beim Normalen sollen 90 - 93%, bei der M. bis maximal 26% resorbiert werden. Die Methode kann natürlich auch ohne Scintigraphie chemisch quantitativ durchgeführt werden (BÜTTNER).

$$t \% = \frac{(\text{aufgenommene} - \text{ausgeschiedene Fettmenge}) \times 100}{\text{aufgenommene Fettmenge}}$$

V. PROBLEMSTELLUNG

Bisher waren an unserer Klinik folgende diagnostische Untersuchungen bei M. - Verdacht üblich:

1. Untersuchung des Stuhls auf Ausnutzung (Fett, Stärke und Trypsin) an 3 verschiedenen Tagen.
2. Shwachman-Schweißplattentest oder Patchtest.
3. Pilocarpinintophorese.
4. Duodenalsaftuntersuchung.
5. Lipidoltest (Jodipintest).

Außer den beiden erstgenannten handelt es sich um etwas umständliche Untersuchungen. Der Lipidoltest birgt vor allem die Gefahr einer mit dem liegenden Blasenkatheder (Dauerkatheter) verbundenen Infektion der Harnwege in sich; besonders beim weiblichen Säugling treten oft Schwierigkeiten beim Urinsammeln auf. Außerdem gewannen wir den Eindruck, daß die Jodausscheidungskurven in vielen Fällen pathologisch verliefen, obwohl es sich nicht immer um Fälle mit Resorptionsstörungen handelte und die übliche Versuchsanordnung eingehalten wurde.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, eine einfachere und bessere Methode zu einer ersten Orientierung über die Resorptionsverhältnisse zu erproben, wobei wir besonderen Wert auf die enterale Fettresorption legten, da eine Verringerung derselben einen Hinweis auf eine Pankreaslipasestörung geben kann. Die Untersuchung sollte standardisierbar, als Suchtest rasch durchführbar sein, das Kind wenig belästigen und möglichst wenig störende Nebenwirkungen haben. In dieser Hinsicht erschien uns die in der Literatur in ähnlicher Weise beschriebene orale Fettbelastung (HAMMERL u. a.; ZÖLLNER₁; PLENERT u. a.) kombiniert mit einer nachfolgenden photometrischen Messung der Serumtrübung am geeignetsten. Bei der Wahl der Fettverabreichung entschieden wir uns für eine Mischung von Magermilch mit einem Maiskeimöl, die den Geschmack einer guten Vollmilch erhält, von den Kindern gern genommen und auch gut vertragen wird.

VI. METHODIK DER ORALEN FETTBELASTUNG:

Mindestens 6 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erfolgt morgens nüchtern und dann in 2-stündigen Abständen nach einmaliger, oraler Applikation einer Öl-Magermilchemulsion die Blutentnahme aus Vene, Fingerbeere

oder Ferse in heparinisierten Kapillaren (110 mm x 2 - 2,2 mm). Als Öl verwendet man "Mazolaöl" (Deutsche Maizena Werke, Hamburg), das eine konstante Zusammensetzung von 86% ungesättigter Fettsäuren und 13% gesättigter Fettsäuren enthält. Als Trägersubstanz wird eine standardisierte Magermilch "Molico" (Deutsche Nestle AG, Lindau) verwendet, die in der Trockensubstanz 50% Lactose, 36% Proteine und weniger als 1% Fett enthält und 1:9 mit Wasser gelöst wird. Beide Substanzen werden mit einem elektrischen Mixgerät intensiv im Verhältnis 1 Teil Öl zu 10 Teilen angesetzter Molicomilch emulgiert. An Menge werden 30 ml Öl/m² Körperoberfläche gemäß Oberflächentabelle von CRAWFORD u. a. gegeben.

Die Kapillaren werden nach der Blutentnahme an einem Ende zugeschmolzen und bei 3000 Umdrehungen/min ca. 10 Minuten lang zentrifugiert. Zweckmäßigerweise werden 2 Kapillaren bei jeder Abnahme gefüllt wegen einer möglichen Hämolyse oder Thrombenbildung in einer der beiden Proben. Nach Abschneiden des mit corpusculären Blutelementen gefüllten unteren Kapillarendes und Aufschütteln eines evtl. am Serumspiegel entstandenen Fetttringes werden 0,04 ml des Serums aus der Kapillare in eine mit Chromschwefelsäure gereinigte Blutzuckerpipette aufgezogen. In ebenso gesäuberte Mikrokuvetten von 1 cm Schichtlänge wird dieses Serum dann mit 0,28 ml physiologischer NaCl-Lösung vermischt und unter Verwendung eines Nephelometriezusatzes zum Eppendorphotometer (mit einer Spaltblende 1 x 6 mm und Filter 400 bis 600 nm) gegen einen Leerwert gemessen. Die Angabe erfolgt in Meßeinheiten (ME).

Jede Kuvette wird vor der Messung mit der Verdünnungslösung auf den Leerwert geeicht und die Differenz bei der späteren Ablesung berücksichtigt. Zu achten ist auf die vollständige Verabreichung des Probetrunks, Vermeidung einer Hämolyse oder Thrombenbildung im Serumrückstand der Kapillaren und baldige Verwendung der Proben, wenn auch nach mehrstündigem Intervall zwischen Blutabnahme und Verarbeitung kein wesentlicher Trübungsabfall des Serums zu registrieren war. Besonders beim Füllen der Kapillaren ist darauf zu sehen, daß das Blut ohne stärkeres Pressen der Entnahmestelle austritt und beim Zuschmelzen, daß das Blut nicht mit dem noch heißen Teil der Kapillare in Berührung kommt. Die Folgeblutentnahmen sollen an der gleichen Körperstelle wie die Erstentnahme erfolgen, um Trübungsunterschiede infolge verschiedener Durchströmungsbedingungen des Körpergewebes auszuschließen. Bei akut dyspeptischen Kindern soll man die Fettbelastung nicht durchführen, da in diesen Fällen durch eine beschleunigte Darmpassage und die evtl. irritierte Darmschleimhaut unzuverlässige Resorptionsergebnisse zu erwarten sind. Auch

sollen keine Patienten mit schweren Infektions- oder konsumierenden Erkrankungen im floriden Stadium getestet werden; bei schlecht gedeihenden, dystrophen Kindern, bei denen offensichtlich ebenfalls eine gestörte Resorption vorhanden ist, wird man die Ergebnisse der Fettbelastung nur mit Vorsicht beurteilen und durch andere Untersuchungen ergänzen müssen. In unserer Versuchsreihe haben wir derartige Fälle daher auch nicht in die Gruppe der resorptionsgesunden Vergleichskinder aufgenommen. Heparin-, Nikotinsäure- oder Complaminpräparate sind vor dem Test nicht zu geben, da durch diese Präparate eine beschleunigte Klärwirkung durch Freisetzen der Lipoproteidlipase, eine Steigerung der zellulären Fettaufnahme, eine Änderung der Durchblutungsgröße und daher der Fettverteilung eintritt (ZELLER u. a.).

VII. ERGEBNISSE

a) Allgemeiner Überblick und erste Orientierung:

Es werden die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen von 18 während zweier Jahre an unserer Klinik behandelten M. -Fälle unter besonderer Berücksichtigung der Serumtrübung bei oraler Fettbelastung beschrieben. Zum Vergleich werden die Werte von 82 Kindern unserer Klinik mit anderen Erkrankungen angegeben, bei denen ebenfalls neben der Fettbelastung ein Patchtest und bei einem Großteil auch Iontophoresen durchgeführt wurden. Wir teilten diese resorptionsgesunden Kontrollkinder in zwei Gruppen ein, wobei an die Gruppe 1 mit 23 Kindern 20 ml Öl/m² Körperoberfläche (Tab. 1a und b), an die Gruppe 2 mit 59 Kindern 30 ml Öl/m² Oberfläche (Tab. 2a - d) verabreicht wurden. An die 18 Kinder mit M. der Gruppe 3 (Tab. 3a und b) wurden ebenfalls 30 ml Öl/m² Oberfläche gegeben.

Im allgemeinen genügten nach einer Leerwertbestimmung zwei Blutentnahmen in 2-stündlichen Abständen, um die Veränderungen der Trübungsintensität des Serums zu registrieren. Wir haben die Serumtrübung nicht länger als 4 Stunden nach der Belastung verfolgt, um die Nahrungskarenz für die Kinder nicht zu lange auszudehnen.

Eine Beeinträchtigung der Stühle auf die Ölverabreichung trat auffallend selten ein, obwohl bei größeren Kindern Ölmengen über 20 ml/Mahlzeit verabreicht wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden aus den durch Ablesung der Extinction am Photometer erhaltenen absoluten Trübungswerten des Serums (in Meßeinheiten)

die jeweiligen Prozentwerte der Trübungsveränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 2 und 4 Stunden berechnet (Tab.1 - 3). Außerdem wurden in den einzelnen Gruppen die Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben (Tab.4). Graphische Darstellungen wurden zur besseren Kenntlichmachung der Unterschiede zwischen Vergleichskindern und Mucoviscidosen verwendet.

Eine erste Orientierung über eine deutliche Lipämie war schon 2 Stunden nach der Öl-Milchverabreichung möglich: in der zentrifugierten Kapillare konnte man dann bereits bei sehr guter Resorption eine Serumtrübung und einen Fettring am Serumspiegel erkennen, was in Tab.1 - 3 vermerkt wurde.

b) Trübungswerte der einzelnen Untersuchungsgruppen

Es zeigte sich, daß es nach einer oralen Öl-Fettbelastung bei fast allen Kindern der Gruppe 2 zu einer mehr oder weniger starken Zunahme der Serumtrübung kam (Tab.2). Die Streuung der absoluten Trübungswerte reichte von ca. 100 bis 1300 Meßeinheiten (= ME). Dabei lagen die 2-Stundenwerte bis zu 200%, bei Fall 32 338% über dem Ausgangswert. - Die 4-Stundenwerte zeigten Erhöhungen bis über 300%, in Fall 2 bis 450% vom Ausgangswert. In Übereinstimmung dazu waren in diesen Fällen auch eine starke Serumtrübung und ein Fettring in den Kapillaren ausgeprägt. In Abb.2 kommen die starken mittleren Trübungsanstiege dieser Gruppe (nach 2 Stunden +90%, nach 4 Stunden +111% über dem Ausgangswert) gegenüber den anderen beiden Gruppen zum Ausdruck. Die Minimalwerte der Trübung lagen in Gruppe 2 alle über dem Ausgangswert (Tab.2).

Naturgemäß zeigte die Gruppe 1 (Tab.1, Abb.1-2) mit geringerer Öldosierung im allgemeinen kleinere Trübungsanstiege als Gruppe 2. Der Bereich der absoluten Trübungswerte lag hier zwischen 100 und 600 ME. Die 2h-%-Werte waren mit ihrem Maximum ca. +90%, die 4h-%-Werte bis +250% über, mit ihrem Minimum nach 2 Stunden ca. -25% und nach 4 Stunden ca. -12% unter dem Ausgangswert gelegen. Der mittlere prozentuale Anstieg betrug 30% nach 2 Stunden und 60% nach 4 Stunden (Abb.2). Diese Gruppe erreichte trotz der verabreichten geringeren Ölmengen bessere Ergebnisse als die M.-Fälle der Gruppe 3. Diese lagen nämlich mit ihren Trübungswerten meist deutlich unter den Vergleichskindern und zeigten während des Verlaufes nur einen geringen Anstieg oder oft noch einen Abfall der Trübung unter den Ausgangswert (Tab.3, Abb.1 und 2). Der Bereich der Trübungswerte dieser Fälle lag zwischen 90 und 340 ME, wobei der prozentuale mittlere Anstieg nach 2 Stunden nur +7%, nach 4 Stunden nur +15% betrug (Abb.2). Das Maximum des prozentualen Anstieges erreichte nach 2 Stunden +42%, nach 4 Stunden +71%; das Minimum lag nach 2 Stunden bei -25%, nach 4 Stunden bei -37%.

Bis auf die Fälle 6, 9, 10 und 15 waren in Gruppe 3 keine normalen Trübungsanstiege zu verzeichnen; dabei lagen in diesen Fällen die Ausgangswerte niedrig, so daß die geringen absoluten Trübungsanstiege relativ ausreichend waren.

c) Ergebnisse der graphischen Darstellungen:

Wie man aus Abb. 3 ersieht, besteht bei den Einzelwerten des prozentualen Trübungsanstiegs zwischen gut resorbierenden Kindern und M. nach 2 Stunden eine weitgehende Trennung, wobei die Trennungslinie bei +30% liegt. Bei den 4-Stunden-Trübungswerten (Abb. 4) erkennt man einige Überschneidungen, wobei jedoch die Werte der M. in ihrer Mehrzahl in dem unteren Skalenbereich liegen. Eine Grenzlinie zwischen pathologischen und nicht-pathologischen Fällen läßt sich hier nicht eindeutig finden. Werte unter +20% bei Kontrollkindern waren nicht zu beobachten.

Pathologisch konnten wir also die Resorptionsverhältnisse bezeichnen, wenn die Serumtrübung innerhalb 4 Stunden nach oraler Fettbelastung den Ausgangswert nicht um 30% überschritten hatte. War jedoch ein Wert der beiden Zeitabschnitte deutlich höher als dieser Grenzwert, konnte man die lipämische Reaktion noch als normal bezeichnen. Pathologisch war in jedem Fall der Abfall der 2- oder 4-Stundenwerte unter den Ausgangswert (Gruppe 2 und 3). In Abb. 5 wurden die zwischen der absoluten 2- und 4-Stundentrübung gelegenen Mittelwerte jedes einzelnen Falles eingesetzt, da zwischen diesen beiden Zeitpunkten in beiden Gruppen ein relativ geringer mittlerer Trübungsanstieg zu erkennen war und die Trübungskurven daher annähernd parallel verliefen (Abb. 1). Dabei zeigte sich graphisch eine Trennung zwischen der Mehrzahl der Kontrollfälle und M.; die Trennungslinie kommt hier bei 250 ME zu liegen.

d) t-Test aus den Mittelwerten der 2- und 4-Stunden-trübung:

Der für die zugehörigen 2- und 4-Stundenwerte (Abb. 1) der Gruppen 2 und 3 angestellte t-Test sicherte statistisch die Unterschiede zwischen den Mittelwerten, wobei wir die vorhandenen Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) benutzten (Tab. 4) und nach folgender Formel berechneten:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_x} \quad \text{wobei} \quad s_x = \sqrt{\frac{s_1^2 \cdot n_1 + s_2^2 \cdot n_2}{n_1 + n_2 - 2} \times \frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2}}$$

Im vorliegenden Fall ist:

$$t_{2h} = \frac{396 - 193}{45} = \underline{\underline{4,51;}} \quad t_{4h} = \frac{415 - 203}{41,7} = \underline{\underline{5,08}}$$

Bei $f = n_1 + n_2 - 2 = 75$ Freiheitsgraden ist gemäß der t-Verteilung (GOSSET) die 1%-Sicherungsgrenze überschritten ($t_{0,01} = 2,73$).

e) Varianzanalyse zwischen Gruppe 1-2 und Gruppe 2-3:

Nachdem die Mittelwerte der 2- und 4-Stundentrübung berechnet waren (Tab.4), interessierte es, ob ein deutlicher Unterschied im Trübungs-niveau zu den verschiedenen Zeitpunkten (Ausgang 2 und 4 Stunden) zwischen Gruppe 1 und 2 und Gruppe 2 und 3 besteht. Wie Abb.1 zeigt, ist graphisch ein Unterschied in der Lage der einzelnen Mittelwertgrößen festzustellen. Die von uns zu einer statistischen Sicherung der Unterschiede verwendete Varianzanalyse im Zeitwirkungsvergleich wurde auf einer elektrischen Rechenanlage mit einem Programm durchgeführt, das sich an das von KOLLER beschriebene Verfahren anlehnt (Tab.5).

Dabei werden 3 Hypothesen geprüft:

1. Die Mittelwerte des Merkmals zu verschiedenen Zeitpunkten unterscheiden sich. Als Nenner im F-Test (FISHER u.a.) wird dabei eine Restvarianz verwendet, die sich aus den beiden Wechselwirkungen zwischen Probanden und Zeiten innerhalb der 2 Gruppen zusammensetzt.
2. Die Mittelwerte der beiden Gruppen unterscheiden sich (unabhängig vom Zeitpunkt) voneinander. Als Nenner im F-Test wird dabei die Variation zwischen Probanden innerhalb der beiden Gruppen verwendet.
3. Die Wechselwirkungen zwischen Gruppen und Zeiten unterscheiden sich von der oben definierten Restvarianz; ist dies der Fall, so bedeutet das, daß der Kurvenverlauf in beiden Gruppen unterschiedlich ist.

Vergleich Gruppe 1 gegen Gruppe 2:

1. Der errechnete F-Wert beträgt 95,2, der zugehörige Grenzwert $F_{0,01} = 4,74$. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Zeitpunkte ist gesichert.

2. Der errechnete F-Wert ist 59,3; der Grenzwert $F_{0,01} = 6,96$. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Vergleichsgruppen ist gesichert.

3. Der errechnete F-Wert beträgt 2,9, der Grenzwert $F_{0,01} = 4,74$. Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und den Zeiten unterscheidet sich nicht von der Restvarianz; daher ist ein Unterschied im Kurvenverlauf zwischen den Gruppen 1 und 2 nicht nachweisbar.

Vergleich Gruppe 2 gegen Gruppe 3:

1. Der errechnete F-Wert ist 93,5; der Grenzwert $F_{0,01} = 4,75$. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der einzelnen Zeitpunkte ist gesichert.

2. Der errechnete F-Wert beträgt 12,6, der Grenzwert $F_{0,01} = 6,99$. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten beider Gruppen ist gesichert.

3. Der errechnete F-Wert ist 23,6; der zugehörige Grenzwert $F_{0,01} = 4,75$. Die Wechselwirkung zwischen den Gruppen und den Zeiten unterscheidet sich von der Restvarianz; der Unterschied des Kurvenverlaufes in beiden Gruppen ist daher gesichert.

f) Ergebnisse der Schweißelektrolytuntersuchungen:

In Abb. 6 wurden die Natriumwerte des Schweißes dargestellt; man erkennt dabei, daß die Trennung zwischen den Gesunden und M. noch deutlicher zum Ausdruck kommt. Die Trennungslinie zwischen Gesunden und Kranken liegt bei 60 mVal Natrium/l. Abb. 7 zeigt in einer kombinierten graphischen Darstellung auf der Abszisse die Mittelwerte der Serumtrübung zwischen 2 und 4 Stunden nach Fettbelastung (in ME); in der Ordinate den Natriumgehalt des Schweißes bei Iontophoresen in mVal/l an. Es werden dabei die Ergebnisse der 18 M.-Patienten (Gruppe 3) sowie der 35 Vergleichskinder der Gruppe 2, bei denen Iontophoresen durchgeführt waren, berücksichtigt. Außerdem kommen in den Symbolen die Ergebnisse der Patchtests zum Ausdruck. Wie man ersehen kann, liegen die Schweißelektrolyte der M. deutlich höher als die der Vergleichsfälle, wie auch schon in Abb. 5 zum Ausdruck kam. Gleichsinnig fielen die Patchtests nur bei den M.-Fällen positiv aus. Bei den meisten M. lag die Extinction unter 260 ME, während die Masse der Vergleichswerte deutlich höher lag; die beiden über dieser Grenzlinie gelegenen M.-Fälle hatten jedoch erhöhte Natriumkonzentrationen im Schweiß, so daß schon dadurch eine Differenzierung von Gesunden möglich war.

VIII. DISKUSSION

Auch heute noch, nachdem man seit mehreren Jahrzehnten das Krankheitsbild der M. kennt, gibt es keine völlig verlässliche Möglichkeit der M.-Diagnose.

Die Röntgenuntersuchung kann vor allem Bronchiektasien, Sinusitiden, eine Überfüllung des Darmes und eine Veränderung seines Reliefs durch gestörte Motorik sichtbar machen (TUCKER u. a.), jedoch eine M. nicht beweisen.

Auch die Fülle der verschiedenen laboratoriumsdiagnostischen Methoden weist darauf hin, daß bis jetzt noch kein beweisendes Verfahren gefunden wurde. Der bisher einzige Test, der einen einigermaßen zuverlässigen Diagnoseschluß zuläßt, ist die Schweißelektrolytuntersuchung durch die Pilocarpinontophorese und den Patchtest, wie auch aus der umfangreichen Literatur hervorgeht. - Verschiedene Autoren fanden geringe tageszeitliche Schwankungen der Schweißelektrolytkonzentration und führten deshalb 24-Stunden-Schweißsammlungen bei der Iontophorese durch. Wie wir feststellen konnten, bewirkt eine so lange Verweildauer des Filterpapiers auf der Haut, daß ein Teil der sezernierten Flüssigkeitsmenge von der Haut offenbar wieder rückresorbiert wird, wodurch ungenaue Mengenwerte entstehen. Der Hauptnachteil der Iontophorese liegt in der langen Eluationsdauer von mindestens 12 Stunden, bevor man ein Ergebnis erwarten kann.

Gelegentlich können auch chronische Ernährungsstörungen anderer Genese sowie rezidivierende Lungenerkrankungen vorübergehende Erhöhung der Schweißelektrolyte hervorrufen, die jedoch nicht so auffällig sein sollen wie bei der M.

An sonstigen Untersuchungen wurden schon verschiedentlich Stuhl- und D-Saft-Untersuchungen angegeben, die z. T. wieder in Vergessenheit geraten sind, oder sich im Laufe der Zeit nicht bewährt haben. Es bedarf mehrfacher und genauer Untersuchungen, um einigermaßen zuverlässige Einblicke in die D-Saft-Verhältnisse und die Stuhlausnutzung zu gewinnen; u. a. kann sich eine längere antibiotische Behandlung durch Zunahme der proteolytischen Bakterien im Darm störend auf die Trypsinbestimmung im Stuhl auswirken (JOHNSTONE u. a.). Amylase ist physiologischerweise in den ersten 6 Lebensmonaten stark vermindert oder überhaupt noch nicht im D-Saft vorhanden. - Der gewöhnlich bei der M. verminderte Lipasegehalt des D-Saftes kann jedoch auch einmal normal sein bei Reduzierung der anderen Fermente (LOWE u. a.). Es gibt Autoren, die glauben, daß 25% der M.-Fälle normale D-Saft-Werte haben (FARBBER u. a.), was auch verständlich erscheint, da sich erst bei Ausfall von über 80% des Pankreasdrüsengewebes Fermentstörungen bemerkbar machen sollen. Im übrigen bleibt bei den D-Saftuntersuchungen unklar, wieviel Pankreassaft

wirklich aus der Sonde abläuft, da der Verdünnungsfaktor nicht bekannt ist; außerdem ist die Fermentaktivität nicht proportional der Qualität der Fermente; Zufluß von Magensaft, Galle und sonstigem Duodenalsekret, pH-Änderungen, Salze usw. spielen dabei eine Rolle.

Obwohl die D-Saft-Untersuchungen außerdem für das Kind recht belastend und für das Personal zeitraubend sind, werden sie allgemein angewandt und geben auch einen Anhalt für den Grad der Pankreasfunktion, falls die Proben sachgemäß aufgefangen und baldigst verarbeitet werden. Oft genug muß die Untersuchung aber wegen technischer Schwierigkeiten erfolglos abgebrochen werden. Der bisher an unserer Klinik durchgeführte Lipidoltest, der auf dem Fettesorptionsprinzip beruht, zeigte sich aus verschiedenen oben erwähnten Gründen weniger empfehlenswert; ähnliche Erfahrungen hatten auch HADORN u. a. gemacht.

Die von uns verwendete Methode möchte die anderen Möglichkeiten der M.-Diagnostik nicht ersetzen, sondern soll sie ergänzen und in ähnlicher Weise wie der Patchtest beim Elektrolytgehalt des Schweißes als orientierender Suchtest für eine etwaige Fettesorptionsstörung dienen. Die von einigen Untersuchern angewandte Fettapplikation in Form mehrerer Probemahlzeiten in verschiedenen Zeitabständen erschien uns, abgesehen von der umständlicheren Herstellung und Verabreichung an Säuglinge zu bestimmten Zeiten, wegen der möglichen Beeinflussung des Serumfettspiegels durch die beigegebenen Kohlehydrate (ZÖLLNER₂; JOCHIMS₃; ALBRINK u. a.), weniger geeignet.

Im Gegensatz zu ähnlichen Versuchen von HADORN u. a., der Butterfett bzw. Sahne zu Fettbelastungen verwendet, fiel unsere Wahl auf das Mazolaöl, da seine Haltbarkeit trotz des hohen Anteils an ungesättigten Fettsäuren wesentlich besser als die der leicht verderblichen Sahne ist.

Fettzusammensetzung:

Milchfett: ca. 70% gesättigte Fettsäuren (30% Palmitinsäure)
ca. 30% ungesättigte Fettsäuren (18% Ölsäure)

Mazolaöl: 13% gesättigte Fettsäuren (Palmitinsäure)
86% ungesättigte Fettsäuren (ca. 50% Linolsäure, 30% Ölsäure).

Auch schwankt der Fettgehalt bei der in Deutschland hergestellten Sahne zwischen 28 und 32% (Auskunft der Molkereigenossenschaft Mainz) stärker als bei dem standardisierten Mazolaöl. Eine spezielle Zubereitung der Sahne mit einem nur um 2% differierenden Fettgehalt ist zwar möglich, jedoch umständ-

licher und für unsere Zwecke unwirtschaftlich, insbesondere, wenn man die benötigten kleinen Mengen und die begrenzte Haltbarkeit der Sahne berücksichtigt.

Wie schon oben im Abschnitt "Diagnostik" erwähnt, werden längerkettige, stärker ungesättigte Fettsäuren wie das Maisöl schnell resorbiert und via Ductus thoracicus als Chylomikronen in die Blutbahn gebracht. Es wird dadurch eine raschere Serumtrübung erzielt als mit den stärker gesättigten Fettsäuren des Butter- oder Milchfettes (EGGSTEIN u. a.); auch das von einigen Autoren verwandte Olivenöl bringt eine zwar etwas intensivere Serumtrübung, jedoch auch einen langsameren Trübungsanstieg (ZÖLLNER₁; JOCHIMS₂), was eine Verlängerung der Versuchsanordnung bedeuten würde; dieses ebenfalls mit den stärker gesättigten Fettsäureketten des Olivenöls zusammenhängende Phänomen wäre im Hinblick auf die bereits ohnehin verzögerte Fettresorption bei den in unserem Patientenkreis auch zu untersuchenden Dystrophien (BACHMANN₂ u. a., Abb. 8) nicht wünschenswert. Außerdem steigen die unveresterten (freien) Fettsäuren im Blut infolge Aktivierung des Fettklärenzylms durch Polyensäuren (im Maisöl) rascher und stärker an, als bei den Ölen mit vorwiegend gesättigten Fettsäuren (BÖHME u. a.).

Auf die Anwendung aufwendigerer Untersuchungen wie es die Bestimmung der veresterten Fettsäuren (SCHÖN u. a.) und die Chylomikronenzählung (JOCHIMS₁) darstellen, konnte auf Grund der bekannten Beziehungen zwischen dem Trübungsgrad und dem Anstieg der veresterten Fettsäuren bzw. der Chylomikronen verzichtet werden.

Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, daß bei unserer Methode nur 0,04 ml Serum benötigt wird, das auch bei mehrstündigem Stehen in der heparinierten Kapillare in zentrifugiertem Zustand seine Trübung nicht verliert. Diese Beobachtung entspricht den Angaben von ZÖLLNER u. a., daß es sich bei dem als Lipoproteidlipase bezeichneten, für die Klärwirkung besonders verantwortlichen Faktor um ein durch das Gewebe ins Blut freigesetztes Ferment handelt; es tritt bei Vorhandensein längerkettiger ungesättigter Fettsäuren, aber auch bei einer i. v. -Heparininjektion auf und hydrolisiert die Chylomikronen (Triglyzeride und Beta-Lipoproteide) zu freien Fettsäuren. In vitro ist dieser Effekt angeblich nicht aufgetreten.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigten eine deutliche Trennung der Trübungsanstiege zwischen Resorptionsgesunden und M. Im Verlaufe der Arbeit zeigte sich, daß dystrophe Kinder oder solche mit akuten Infekten (u. a. der Luftwege) oder sonstigen schweren Erkrankungen, insbesondere des Darmes

(Transportstörung, Malabsorption) geringere oder spätere Trübungsanstiege aufwiesen als normale Kinder. Hier kam es also teilweise zu Überschneidungen mit den Untersuchungsergebnissen bei M. Wir haben diese Fälle daher nicht in unsere Versuchsreihe aufgenommen, da wir sie nicht zu den Resorptionsgesunden rechnen konnten. Man muß jedoch betonen, daß ein verminderter Trübungsanstieg durchaus durch oben genannte Faktoren hervorgerufen werden kann und diese Tatsache bei der Beurteilung des Nephelometrieergebnisses berücksichtigen.

Wir fanden bei Resorptionsgesunden keinen Zusammenhang zwischen an den anderen Organen bestehenden Krankheitsprozessen und dem Verhalten der Serumtrübung; zu ähnlichen Ergebnissen waren auch HAMMERL u. a. bei Untersuchungen des Lipidanstiegs im Serum Erwachsener gekommen. Die dort angestellten Überlegungen der Abhängigkeit des Trübungsanstiegs von der Nebennierenfunktionstüchtigkeit dürfte bei unseren Patienten kaum eine Rolle spielen.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Schilderung der Symptomatik der M. wird ein Überblick über die heute vorwiegend angewendeten diagnostischen Untersuchungen gegeben. Für die Diagnostik der M. stehen neben der Anamnese und dem Röntgenbild eine Reihe von Laboratoriumsuntersuchungen zur Verfügung. Besonders Schweiß und Duodenalsaft können Hinweise auf die Erkrankung geben. Wegen verschiedener Nachteile des an unserer Klinik durchgeführten Lipidoltests erproben wir ein anderes Verfahren.

Als einfache, rasch auszuführende und die Kinder wenig belastigende Methode zu einer Orientierung über die Fettresorptionsverhältnisse eines Patienten prüften wir an 82 resorptionsgesunden Vergleichskindern und an 18 Kindern mit M. die orale Fettbelastung mit Mazolaöl. Die Verabreichung erfolgte in Form einer standardisierten Magermilchemulsion (Molico) in einer Menge von 30 ml Öl/m^2 Körperoberfläche im Verhältnis 1 Teil Öl/10 Teile Magermilch. Bei 23 Vergleichskindern wurde eine geringe Dosis von 20 ml Öl/m^2 Körperoberfläche gegeben. Anschließend wurde die Extinction des lipämischen Serums nephelometrisch gemessen und die prozentuale Veränderung der Trübung gegenüber dem Ausgangswert errechnet. Gleichzeitig wurden bei allen Kindern zur Elektrolytkontrolle im Schweiß Patchtests, sowie bei den M. und einer Reihe anderer Probanden Pilocarpiniontophoresen durchgeführt, die sich wie bisher als recht zuverlässiges Diagnosticum bei M. erwiesen.

Die Ergebnisse der Fettbelastung, die in Tabellen und Abbildungen dargestellt wurden, zeigten deutliche Unterschiede zwischen den Mittelwerten der M. - Patienten und der Vergleichskinder mit normalen Resorptionsverhältnissen. Besonders eindrucksvoll war die Verschiedenheit im prozentualen Trübungsanstieg zwei Stunden nach der Fettbelastung; als pathologisch sahen wir die Serumtrübungen an, die 30% des Ausgangswertes innerhalb 4 Stunden nicht überschritten hatten. Kleinere Ölmengen ergaben erwartungsgemäß auch geringere Serumtrübungen, so daß bei dieser Gruppe die Trennung zu den schlechter resorbierenden Kindern schwierig ist.

In einem t-Test konnte man die Unterschiede zwischen den Mittelwerten der 2- und 4-Stunden-Absoluttrübung statistisch deutlich machen. Zum Vergleich der Mittelwerte, der verschiedenen Blutentnahmezeitpunkte und des Trübungsverlaufs der einzelnen Gruppen wurde eine Varianzanalyse durchgeführt, die die Unterschiede zwischen M. und normal resorbierenden Vergleichskindern (30 ml Öl/m² OF) eindrucksvoll zum Ausdruck brachte.

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF	A	2h	4h	2h%	4h%	Patch	Iont.	Fettr.	Trbg.
1.	Sch. P.	6 M.	Hydrocephalus	0,38	220	288	255	+ 23,6	+ 11,5	neg.	-	-
2.	K. F.	6 M.	Pachymening.	0,30	302	355	365	+ 17,5	+ 20,8	neg.	-	((+))
3.	G. K.	6 M.	Hydrocephalus	0,26	088	127	199	+ 44,4	+126,0	neg.	-	(+)
4.	D. M.	9 M.	Vitium	0,22	255	315	412	+ 23,5	+ 61,7	neg.	-	-
5.	Sch. K.	11 M.	Bronchitis	0,36	278	415	535	+ 49,4	+ 92,5	neg.	-	(+)
6.	W. M.	13 M.	Vit. D-Überdos.	0,36	200	382	365	+ 91,0	+ 82,5	neg.	-	(+)
7.	K. I.	14 M.	Rachitis	0,38	280	445	510	+ 59,0	+ 82,0	neg.	-	-
8.	B. P.	2 J.	Geist. Retard.	0,44	154	232	355	+ 50,0	+130,0	neg.	-	(+)

Tab. 1a: Gruppe 1 = Resorptionsgesunde Kinder mit einer Ölmengenverabreichung von 20 ml Öl/m² OF

Erläuterungen zu den Tabellen 1 - 3:

OF	=	Körperoberfläche (aus Länge und Gewicht nach CRAWFORD)	in m ²
A	=	Ausgangswert	
2h u. 4h	=	2- und 4-Stundenabsolutwerte in Maßeinheiten (ME)	
2h% u. 4h%	=	2- und 4-Stundenprozentanstiege gegenüber dem Ausgangswert	
Patch	=	pos. oder neg. Ergebnis des Patchtests	
Iont.	=	Na-Werte der Pilocarpiniontophorese, soweit durchgeführt (Na in mVal/l)	
Fettr.	=	sichtbarer Fettring am Serumspiegel in den Kapillaren: ++, +, (+), ((+)), -	
Trbg.	=	sichtbare Trübung in den Kapillaren: ++, +, (+), ((+)), -	

Nr.	I.	Alter	Diagnose	OF	A	2h	4h	2hr%	4hr%	Patch	Iont.	Fettr.	Trbg.
9.	St. H.	2J.	Chron. Bronch.	0, 50	360	440	610	+ 22, 2	+ 69, 5	neg.	-	(+)	(+)
10.	Sch. F.	2J. 3M.	Otitis	0, 50	110	100	120	- 9, 1	+ 9, 1	neg.	-	-	-
11.	B. St.	2J. 6M.	Chron. Bronch.	0, 54	410	430	480	+ 4, 9	+ 17, 0	neg.	norm.	-	-
12.	T. J.	3J.	Krampfleiden	0, 70	150	185	210	+ 23, 4	+ 40, 0	neg.	-	(+)	(+)
13.	P. A.	3J. 3M.	Hämangiom	0, 70	090	106	095	+ 17, 8	+ 0, 5	neg.	norm.	-	-
14.	K. St.	4J.	Krampfleiden	0, 69	110	165	180	+ 50, 0	+ 63, 7	neg.	-	(+)	(+)
15.	T. S.	4J.	Tumor(behand.)	0, 68	205	220	270	+ 7, 3	+ 31, 8	neg.	-	-	-
16.	K. D.	4J. 6M.	Krampfleiden	0, 70	172	250	260	+ 45, 3	+ 51, 0	neg.	-	-	-
17.	E. D.	5J.	Polyarthritis	0, 73	134	180	258	+ 34, 2	+ 92, 5	neg.	norm.	(+)	(+)
18.	F. U.	6J.	Hypothyreose	0, 70	210	163	307	- 23, 6	+ 46, 0	neg.	-	((+))	((+))
19.	Sp. U.	6J. 3M.	Chron. Bronch.	0, 73	180	200	320	+ 11, 2	+ 78, 0	neg.	-	-	-
20.	M. G.	7J.	Lungenfistel	0, 81	215	388	190	+ 80, 3	- 11, 5	neg.	-	+	+
21.	St. P.	7J. 6M.	Herzbeschweid.	0, 80	135	127	480	- 5, 9	+255, 0	neg.	-	+	+
22.	St. H.	8J.	Polyarthritis	0, 80	236	360	275	+ 52, 5	+ 16, 5	neg.	-	(+)	(+)
23.	B. A.	9J.	Krampfleiden	1, 09	192	215	270	+ 12, 0	+ 40, 6	neg.	-	-	-

Tab. 1b: Gruppe 1

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF m ²	A	2h	4h	2hr%	4hr%	Patch	Iont.	Fettr.	Trbg.
									Na	mVal/l		
1. St. M.	6W.	Infekt	0,20	284	380	540	38,8	90,0	neg.	-	+	+
2. P. Th.	7W.	Nabelhernie	0,21	087	260	490	199,0	450,0	neg.	-	+	+
3. K. E.	3M.	Bronchitis	0,24	180	365	230	103,0	27,8	neg.	23,6	+	+
4. H. W.	3M.	Otitis	0,33	205	420	390	105,0	90,0	neg.	29,1	+	+
5. St. M.	3M.	Pneumonie	0,22	176	288	315	63,7	79,0	neg.	-	+	+
6. W. B.	3M.	Meningitis	0,28	125	280	265	124,0	112,0	neg.	-	+	+
7. B. P.	3M.	Bronchitis	0,28	98	212	240	117,0	145,0	neg.	-	+	+
8. G. M.	3M.	Pneumonie	0,30	123	195	150	58,5	22,0	neg.	-	(+)	(+)
9. G. Y.	3M.	Bronchiolitis	0,26	350	563	450	61,0	28,6	neg.	-	+	+
10. R. H.	4M.	Hydrocephalus	0,25	410	700	560	71,0	36,6	neg.	-	+	+
11. E. St.	5M.	Bronchitis	0,25	224	386	320	72,5	42,7	neg.	46,4	+	+
12. St. H.	6M.	Bronchitis	0,35	305	458	410	50,0	34,4	neg.	29,3	(+)	(+)
13. St. M.	6M.	Teratom(p. o.)	0,30	210	320	420	52,4	100,0	neg.	-	+	+
14. A. C.	6M.	Pflegeschaden	0,25	260	690	330	165,0	27,0	neg.	-	+	+
15. R. D.	7M.	Pneumonie	0,40	308	466	480	51,3	56,0	neg.	-	(+)	(+)

Tab. 2a: Gruppe 2 = Resorptionsgesunde Kinder mit einer Ölmengenverabreichung von 30 ml Öl/m² OF

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF m ²	A	2h	4h	2h%	4h%	Patch Iont. mVal/1Na	Fettr.	Trbg.
16. B. F.	8M.	Bronchitis	0,42	328	565	420	72,5	28,0	neg.	+	+
17. Sch. R.	9M.	Bronchitis	0,33	220	450	460	104,5	109,0	neg. 30,7	+	+
18. Sch. K.	9M.	Bronchitis	0,44	235	450	420	91,5	79,0	neg. 46,0	+	+
19. G. A.	10M.	Bronchitis	0,36	150	320	290	116,0	93,5	neg. 22,9	+	+
20. B. R.	10M.	Pneumonie	0,50	225	305	270	35,6	20,0	neg.	(+)	(+)
21. Sch. A.	10M.	Stomatitis	0,38	85	140	390	65,0	360,0	neg. 38,4	+	+
22. R. V.	11M.	Pflegeschaden	0,42	125	190	375	52,0	300,0	neg. 31,7	+	+
23. M. Ch.	11M.	Dipleg. spast.	0,38	258	343	930	33,0	260,0	neg. 25,0	+	+
24. K. R.	11M.	Bronchitis	0,42	235	320	340	36,0	44,8	neg.	+	+
25. N. P.	11M.	Bronchitis	0,35	165	195	280	18,2	70,0	neg.	+	+
26. H. T.	11M.	Bronchitis	0,36	230	350	370	52,3	61,0	neg. 49,3	(+)	(+)
27. B. H.	12M.	Debilität	0,35	230	465	365	102,0	58,8	neg. 37,6	+	+
28. A. B.	12M.	Otitis	0,43	210	320	570	52,5	173,0	neg. 9,6	+	+
29. C. C.	12M.	Hiatushernie	0,45	192	335	325	74,5	69,5	neg.	+	+
30. Sch. W.	14M.	Hydrocephalus	0,40	130	338	265	160,0	104,0	neg. 53,0	+	+

Tab. 2b: Gruppe 2

Nr.	I.	Alter	Diagnose	OF m ²	A	2h	4h	2h%	4h%	Patch	Iontr. mVal/lNa	Fettr.	Trbg.
31.	W. D.	15M.	Otitis	0,50	100	220	120	120,0	20,0	neg.	26,2	(+)	(+)
32.	Lo. C.	18M.	Pyurie	0,40	160	700	450	338,0	181,0	neg.	32,0	+	+
33.	Le. C.	20M.	Retardierung	0,46	180	250	280	39,0	55,5	neg.	38,0	(+)	(+)
34.	B. A.	21M.	Bronchitis	0,50	350	523	430	49,5	22,8	neg.	45,0	+	+
35.	H. K.	2J.	Bronchitis	0,56	215	310	390	44,2	81,5	neg.	18,2	(+)	(+)
36.	K. J.	2J.	Infekt	0,50	200	490	330	145,0	65,0	neg.	-	+	+
37.	W. S.	2J.	Infekt	0,48	220	370	420	68,0	91,0	neg.	54,0	(+)	(+)
38.	M. B.	2J. 4M.	Bronchitis	0,53	560	1340	910	139,0	62,5	neg.	34,5	+	+
39.	M. S.	2J. 4M.	Angina	0,50	227	330	370	45,5	63,0	neg.	48,0	+	+
40.	D. K.-J.	2J. 4M.	Bronchitis	0,48	205	380	410	85,5	100,0	neg.	26,9	+	+
41.	K. M.	2J. 6M.	Laryngitis	0,60	128	353	340	176,0	166,0	neg.	-	+	+
42.	F. R.	3J.	Krampfleiden	0,58	115	205	180	78,0	56,5	neg.	39,4	(+)	(+)
43.	St. I.	3J.	Geist. Retard.	0,70	460	740	577	61,0	25,5	neg.	42,0	+	+
44.	F. R.	3J.	Pneumonie	0,50	122	172	234	41,0	92,0	neg.	41,0	(+)	(+)
45.	H. E.	3J. 3M.	Pseudocroup	0,55	320	595	670	86,0	109,0	neg.	44,5	+	+

Tab. 2c: Gruppe 2

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF ₂ m	A	2h	4h	2hr%	4hr%	Patch	Iont. mVal/1Na	Fetr.	Trbg.
46. F.A.	3J. 10M.	Astnabronch.	0, 60	118	355	260	200, 0	120, 0	neg.	43, 0	+	+
47. M.M.	4J.	Bronchitis	0, 66	280	380	426	35, 7	52, 0	neg.	50, 0	+	+
48. B.E.	4J. 7M.	Krampfleiden	0, 58	280	650	390	132, 0	39, 3	neg.	36, 6	+	+
49. R.St.	4J. 8M.	Pharyngitis	0, 73	143	290	340	103, 0	138, 0	neg.	41, 0	+	+
50. J.A.	5J. 9M.	Adenoide	0, 66	165	305	900	85, 0	445, 0	neg.	46, 0	+	+
51. S.D.	5J. 10M.	Nephritis	0, 77	180	350	410	94, 5	128, 0	neg.	-	+	+
52. H.F-J.	6J.	Vitium(d. Bot.)	0, 72	223	400	510	79, 5	129, 0	neg.	53, 7	+	+
53. B.F.	6J. 6M.	Bronchitis	0, 70	207	433	600	109, 0	190, 0	neg.	-	+	+
54. H.P.	7J.	Hydronephrose	0, 80	210	450	385	114, 0	83, 5	neg.	-	+	+
55. D.St.	7J. 4M.	Pyurie	0, 95	210	450	580	114, 0	176, 0	neg.	-	+	+
56. B.J.	7J. 4M.	Krampfleiden	1, 0	135	250	400	85, 0	196, 0	neg.	-	+	+
57. St.M.	8J.	Myocarditis	1, 0	190	350	360	84, 3	89, 5	neg.	29, 7	+	+
58. St.L.	8J.	Bronchitis	0, 73	228	317	850	39, 0	272, 0	neg.	-	+	+
59. K.R.	10J.	Enkopresis	1, 0	127	340	320	168, 0	152, 0	neg.	41, 5	+	+

Tab. 2d: Gruppe 2

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF m ²	A	2h	4h	2h%	4h%	Patch	Int.	Fett.	Trbg.
										mVal/1Na		
1. G.M.	5M.	M.	0,23	240	210	250	-12,5	+ 4,2	pos.	63,0	-	-
2. M.W.	1J.	M.	0,44	120	090	170	-25,0	+41,7	pos.	134,0	-	-
3. H.H.	1J. 1M.	M.	0,33	180	210	220	+16,7	+22,2	pos.	77,5	-	-
4. F.K.	1J. 7M.	M.	0,44	220	215	220	- 2,3	+/-0	pos.	65,6	-	-
5. H.Th.	1J. 9M.	M.	0,40	337	297	340	-11,9	+ 0,9	pos.	142,0	-	-
6. D.S.	2J.	M.	0,46	105	125	145	+19,0	+38,0	pos.	95,3	-	-
7. M.A.	2J.	M.	0,5	150	125	130	-16,7	-13,3	pos.	102,0	-	-
8. D.A.	2J. 9M.	M.	0,54	233	240	218	+ 3,0	- 6,5	pos.	136,0	-	-
9. H.U.	3J.	M.	0,54	100	120	150	+20,0	+50,0	pos.	103,5	-	-
10. P.M.	3J. 6M.	M.	0,65	138	190	225	+37,6	+63,0	pos.	98,3	-	-
11. P.R.	4J.	M.	0,50	270	240	190	-11,1	-29,6	pos.	121,0	-	-
12. W.S.	4J. 6M.	M.	0,46	150	130	095	-13,3	-36,6	pos.	147,0	-	-
13. M.Th.	4J. 6M.	M.	0,58	138	195	160	+41,3	+15,9	pos.	141,0	-	-
14. M.P.	5J.	M.	0,75	197	250	195	+27,0	- 1,0	pos.	132,0	-	-
15. M. P.	6J.	M.	0,63	105	150	180	+42,8	+71,4	pos.	123,0	-	-

Tab. 3a: Gruppe 3 = Mucoviscidosen mit einer Ölmengeverabreichung von 30 ml Öl/m² OF

Nr. I.	Alter	Diagnose	OF m ²	A	2h	4h	2h%	4h%	Patch	Iont. mVal/1Na	Fettr.	Trbg.
16. R.P.	6J.	M.	0,63	205	230	180	+12,2	-12,2	pos.	172,0	-	-
17. W.U.	8J.	M.	0,80	215	235	270	+9,3	+25,6	pos.	108,0	-	-
18. B.U.	9J. 9M.	M.	0,93	238	227	319	-4,6	+34,0	pos.	208,0	-	-

Tab. 3b: Gruppe 3

Veränderung der Absolutwerte

Veränderung der Prozentwerte
(Ausgang = 100%)

	Ausgangswert	2-Std. - Wert	4-Std. - Wert	2Std. %-Wert	4Std. %-Wert	Zahl der Fälle
Vergleichsgr. 1	206 (85, 0)	266 (114, 3)	318 (135, 3)	130 (28)	160 (58)	23
Vergleichsgr. 2	214 (91)	396 (186)	415 (171)	190 (53, 4)	211 (95, 8)	59
Mucoviscidosen (Gr. 3)	185 (65, 2)	193 (56, 8)	203 (63, 0)	107 (21, 0)	115 (30, 6)	18

, 29 ,

Tab. 4: Mittelwerte der Serumtrübung nach oraler Fettbelastung
(Standardabweichungen in Klammern)

Art der Streuung	SAQ	MAQ	FG	F	$F_{0,01}$
I. Gr. 1 gegen Gr. 2					
1) Varianz zwischen Zeiten	465 491	732 745	2	95, 2	4, 74
2) Varianz zwischen Behandlungen	626 810	626 810	1	59, 3	6, 96
in Gr. 1	681 956	30 998	22		
in Gr. 2	859 270	49 297	58		
Varianz zwischen Probanden innerhalb Behandlungen	843 583		80		
3) Wechselwirkung zwischen Beh. u. Zeiten	45 196	22 598	2	2, 9	4, 74
Restvarianz		76 93, 9	162		
II. Gr. 2 gegen Gr. 3					
1) Varianz zwischen Zeiten	162 297	581 148	2	93, 5	4, 75
2) Varianz zwischen Behandlungen	508 840	508 840	1	12, 6	6, 99
in Gr. 2	859 270	49 297	58		
in Gr. 3	165 729	9 748	17		
Varianz zwischen Probanden innerhalb Behandlungen	928 735		75		
3) Wechselwirkung zwischen Behandlung und Zeiten	293 188	146 594	2	23, 6	4, 75
Restvarianz		6 210, 8	140		

Tab. 5: Zur Varianzanalyse (in Verbindung mit Tab. 4 u. Abb. 1)

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate
 FG = Freiheitsgrade
 $F_{0,01}$ = Grenzwert der F-Verteilung bei $p \leq 0,01$ unter Berücksichtigung der FG

MAQ = mittlere Abweichungsquadrate
 F = errechneter F-Wert

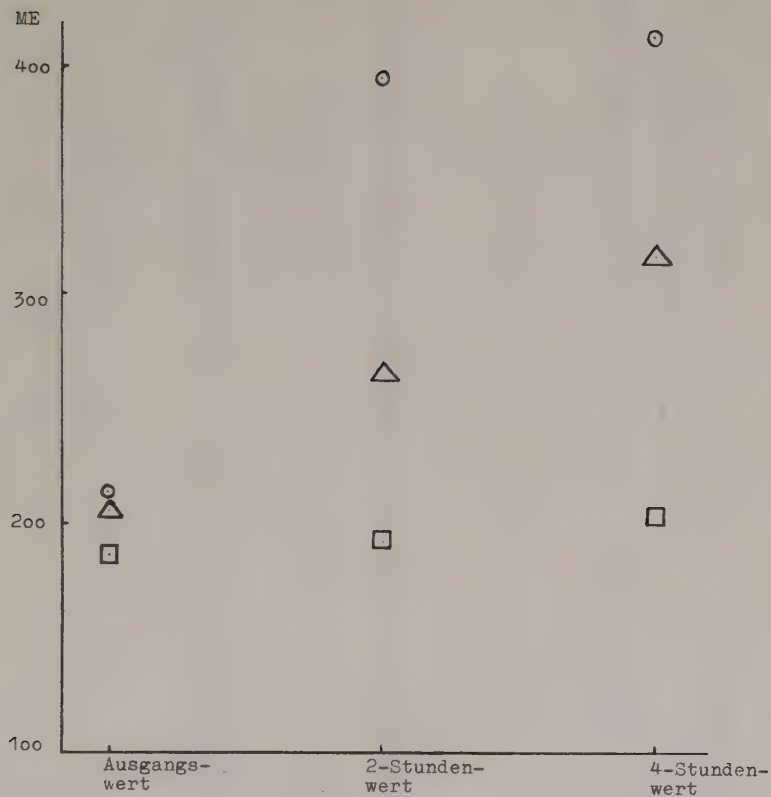


Abb.1: Gegenüberstellung der Mittelwerte der absoluten Serumtrübung zu verschiedenen Zeitpunkten nach Fettbelastung; Angabe der Extinctionswerte in Meßeinheiten (ME)

Gruppe 1: △ Gruppe 2: ○ Gruppe 3: □

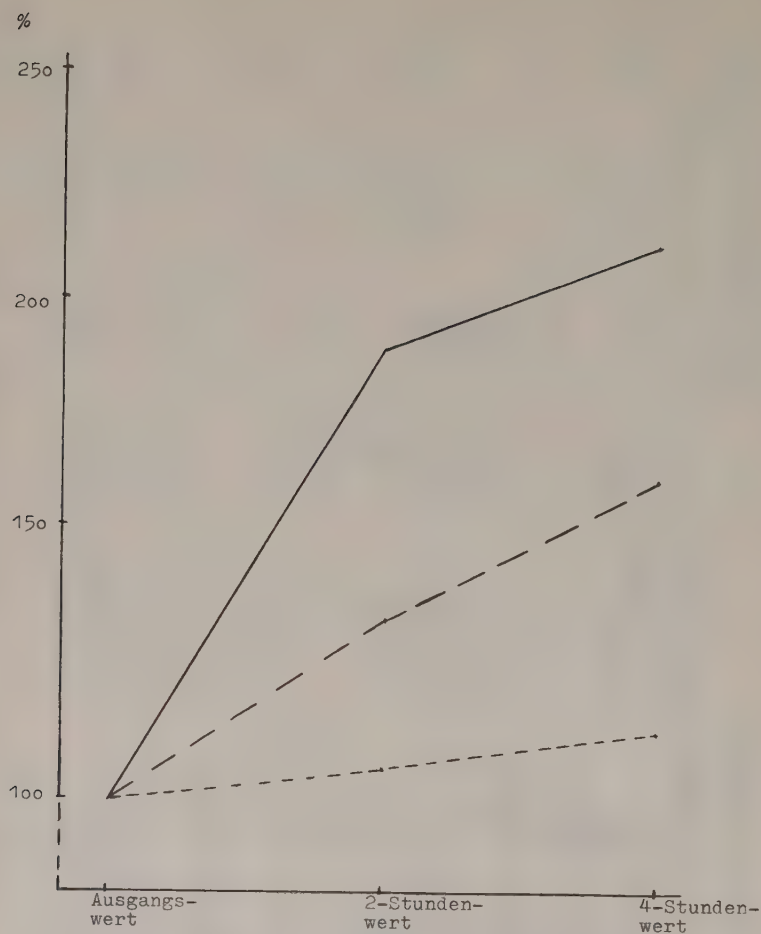


Abb.2: mittlere prozentuale Trübungsveränderung des Serums nach Fettbelastung bezogen auf den Ausgangswert (100%)

Gruppe 1 : —————
 Gruppe 2 : —————
 Gruppe 3 : - - - - -

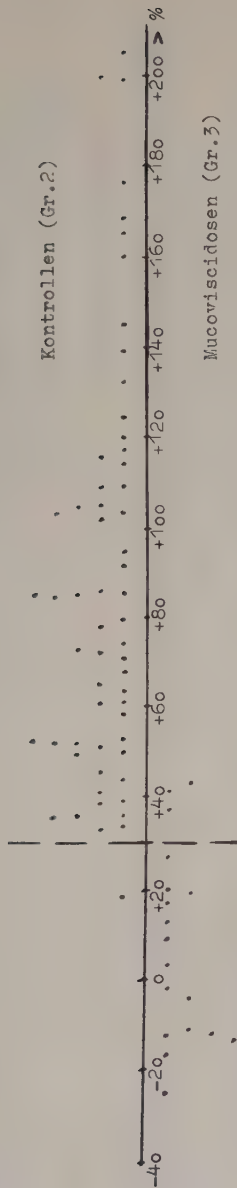


Abb. 3: Prozentuale Veränderung der Serumtrübung gegenüber dem Ausgangswert 2 Stunden nach Fettbelastung

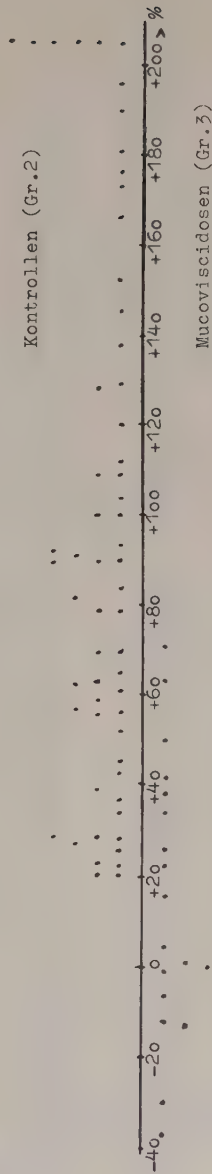


Abb. 4: Prozentuale Veränderung der Serumtrübung gegenüber dem Ausgangswert 4 Stunden nach Fettbelastung

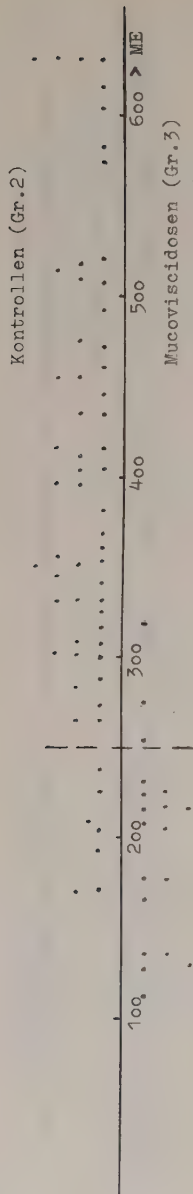


Abb.5: Mittelwerte der Serumtrübung zwischen 2 und 4 Stunden nach Fettbelastung zwischen Kontrollkindern der Gruppe 2 und der Gruppe 3 in MEinheiten (ME)

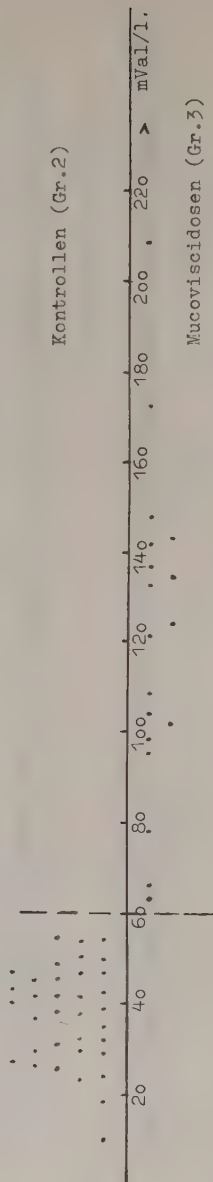


Abb.6: Natriumgehalt des Schweißes bei Pilocarninontophoresen von Kontrollkindern der Gruppe 2 und der Gruppe 3 (in mVal/l)

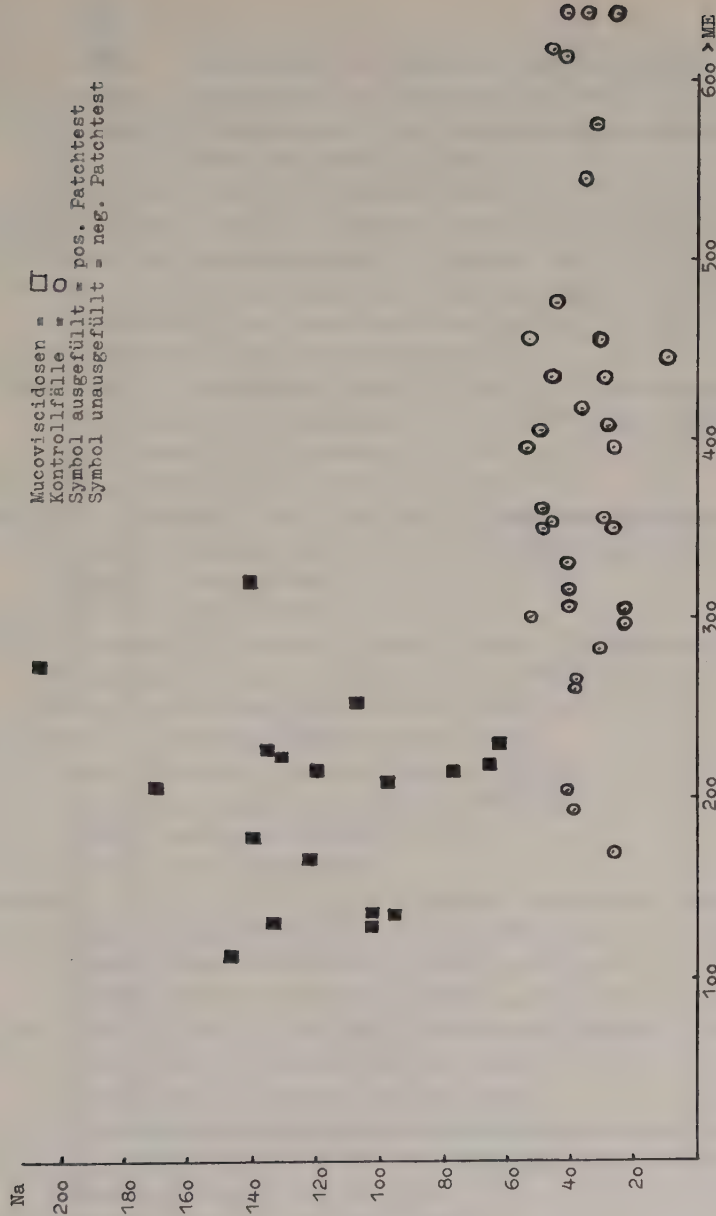


Abb.7: Mittelwerte der absoluten Serumtrübung zwischen 2 u. 4 Stunden nach Fettbelastung in Meifein-
 heiten (ME), Patch-Test-Ergebnisse, und Na-Gehalt des Schweißes bei Filocarpinontophoresen
 (in mVal/l) bei M. und Kontrollkindern der Gr.2.

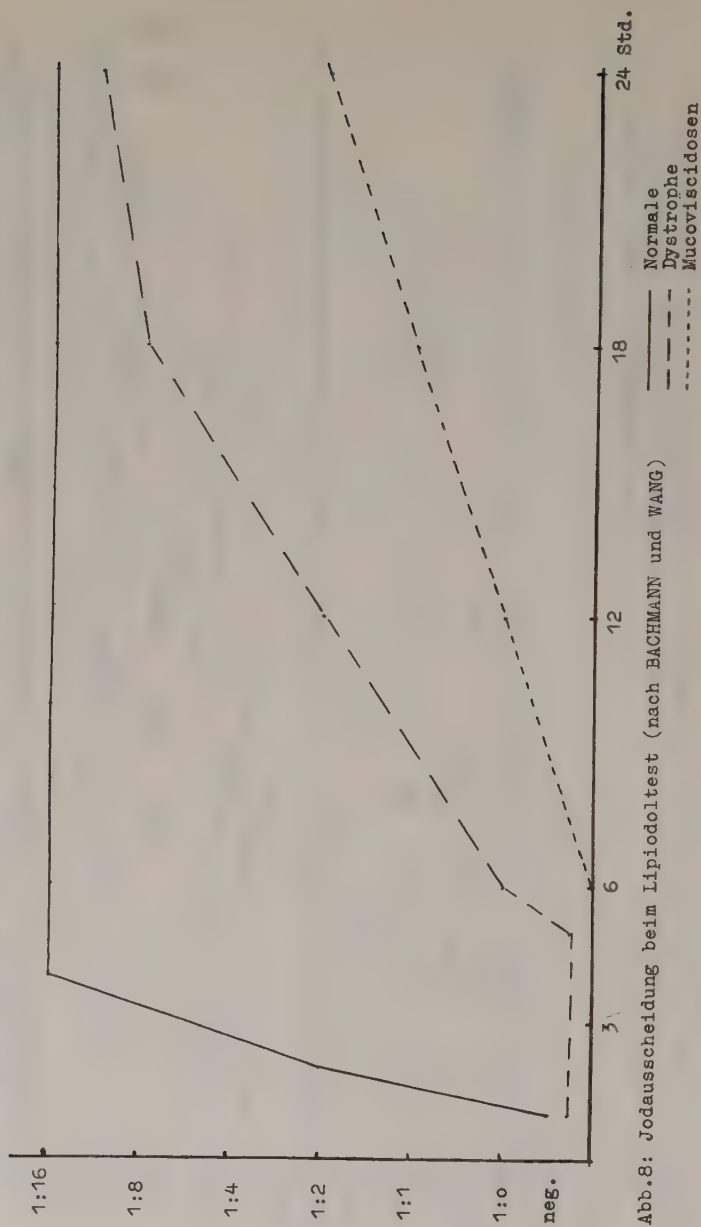


Abb.8: Jodausscheidung beim Lipiodoltest (nach BACHMANN und WANG)

XI. LITERATUR

- ALBRINK, M. J., I. R. FITZGERALD, E. B. MAN: Reduction of alimentary lipemia. *Metabolism*, Vol. VII, 162-171, 1958
- ANDERSEN, D. H.: Cystic fibrosis of the Pancreas and its relation to celiac disease; a clinical and pathologic study. *Amer. J. Dis. Child.* 56, 344-399, 1938
- BACHMANN, K. D. 1: Die sog. cystische Pankreasfibrose (Mucoviscidose). *Ergebn. Inn. Med. u. Kinderhk.* 8, 316-366, 1957
- BACHMANN, K. D. und DE YI-WANG₂: Über die indirekte Prüfung der Lipaseaktivität durch orale Gaben von Jodöl. *Zschr. Kinderhk.* 84, 512-521, 1960
- BLOMSTRAND, R., B. LINDQUIST and K. PÄÄBO: The intestinal absorption of carbonlabelled oleic and palmitic acid in the normal infant and in cystic fibrosis of the Pancreas. *Helvet. paediatr. acta*, Vol. 10, 640-648, 1955
- BÖHLE, E., E. HARMUTH und C. van OORDT: Untersuchungen über das Verhalten der unveresterten Fettsäuren des Blutserums nach Zufuhr verschiedener Nahrungsfette. *Klin. Wschr.* 42, 95-102, 1964
- BOHN, H., E. KOCH, F. KOCH, W. RICK, R. RAU: Die Erwachsenenmucoviscidosis als überaus häufige, dominant erbliche Krankheit. *Medizinische, Stuttgart*, 1139-1149, 1959
- BÜTTNER, H.: Moderne Fettbestimmung im Stuhl. *Dtsch. Med. Wschr.* 32, 1418-1419, 1966
- CHERAMY, P.: Exploration de la fonction externe du pancreas par le test de l'iodurée après ingestion d'huile iodée. *Méd. et Lab.* 2, 41-43, 1952
- CRAWFORD, J. D., M. E. TERRY, G. M. ROURKE: Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche aus Gewicht und Länge. Im Lehrbuch der Pädiatrie von FANCONI-WALLGREN, 7. Aufl., Schwabe-Verlag, Basel 1963, S. 1060
- DI SANT' AGNESE, P. A. 1: Die cystische Fibrose des Pankreas, Mucoviscidosis, fibrocystische Erkrankung des Pankreas. *Dtsch. med. Wschr.* 86, 1376-1384, 1961
- DI SANT' AGNESE, P. A. 2: Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the Pancreas: Its clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics*, NY, 12, 549-563, 1953

- EGGSTEN, M. und G. SCHETTLER: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Fette auf den Serumfettspiegel des Menschen. *Klin. Wschr.* 37, 485-493, 1959
- FANCONI, G., E. UEHLINGER, C. KNAUER₁: Das Cöliaciesyndrom bei angeborener cystischer Pankreasfibromatose und Bronchiektasien. *Wien. med. Wschr.* 86, 753-756, 1936
- FANCONI, G., E. OSSI, A. PRADER₂: Recent progress in field of pancreatic fibrosis with bronchiectasis synonyms. *Schweizer med. Wschr.* 86, 1187-1194, 1956
- FARBER, S.: Pancreatic insufficiency and the celiac syndrome. *N. England J. Med.* 229, 653-657, 1943
- FARBER, S., H. SHWACHMAN, C. L. MADDOCK: Pancreatic function and disease in early life: I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *J. Clin. Invest.* 22, 827-838, 1943
- FISHER, R. A. and F. YATES: Statistical tables for biological agricultural and medical research, Edinburg 1949; zitiert in *Documenta Geigy, Wiss. Tab.*, 6. Aufl. Basel 1960, S. 40-41
- FRIED, R., J. HOEFLMAYR: Vereinfachte Methode zur Bestimmung der veresterten Fettsäuren im Serum. *Klin. Wschr.* 41, 727-728, 1963
- FULD, E.: Trypsinnachweis im Duodenalsaft; zitiert in HALLMANN, L., *Klin. Chemie und Mikroskopie*, 7. Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart, 1955, S. 94
- GARROD, A. E., W. H. HURTLEY: Congenital family steatorrhoea. *Quart. J. Med.* 6, 242-258, 1912
- GIBSON, L. E., R. E. COOKE: Test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of Pancreas utilizing iontophoresis. *Pediatrics NY*, 23, 545-549, 1959
- GLANZMANN, E.: Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris: Cystische Pankreasfibrose. *Ann. paediatr.*, Basel 166, 289-313, 1946
- GOLDBLOOM, R. B., P. SEKELJ: Cystic fibrosis of the Pancreas. Diagnosis by application of a sodiumelectrode to the skin. *N. England J. Med.* 269, 1349-1352, 1963
- GOSSET, W. S.: Signifikanzschranken der "STUDENT"-Verteilung; zitiert in *Documenta Geigy, Wiss. Tab.*, 6. Aufl., Basel 1960, S. 32-35
- GROSS, O.: Trypsinnachweis im Duodenalsaft; zitiert in HALLMANN, L., *Klin. Chemie und Mikroskopie*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 7. Aufl., 1955, S. 94

- HADORN, B., G. ZÖPPI, K. LAUNIALA, D. H. SHMERLING, A. PRADER:
Ein einfacher, orientierender Test zur Beurteilung der Fettresorption
bei Kindern. Die Messung der Serumtrübung nach Butterfetteinnahme.
Helvet. paediatr. acta 21, 387-395, 1966
- HAMMERL, H., O. PICHLER: Verhalten der Serumlipide unter alimentärer
Fettbelastung. *Wien. klin. Wschr.* 20, 351-354, 1959
- HILBER, H., H. WEINMANN: Zur Diagnose der Mucoviscidose (Pankreas-
fibrose). *Pädiat. Prax.* 2, 411-414, 1963
- HÖVELS, O.: Der heutige Stand der Mucoviscidose und ihre Therapie.
Ärztl. Prax. 19, 725 u. 741-744, 1966
- JOCHIMS, J.₁: Die vergleichende Zählung der Chylomikra in Zählkam-
mern. *Zschr. Kinderhk.* 86, 202-206, 1961
- JOCHIMS, J.₂: Unterschiedliche Resorption pflanzlichen und tierischen
Fettes geprüft durch Chylomikrographie beim Säugling.
Klin. Wschr. 35, 593, 1957
- JOCHIMS, J.₃: Untersuchungen über die Anpassung des Fettstoffwechsels im
frühen Säuglingsalter. Wirkung einer Kohlehydratmahlzeit auf die
alimentäre Lipämie. *Zschr. Kinderhk.* 88, 379-391, 1963
- JOHNSTONE, D. E., E. NETER: Studies on the laboratory diagnosis of the
Pancreas: Positive gelatine film test due to gelatine-liquefying
bacteria in feces and duodenal juice. *Pediatrics* 7, 483-490, 1951
- KOCH, E.: Schweißtest nach Aldosteronbelastung zur Erkennung von Muco-
viscidose-Merkmalsträgern. Referat auf dem Mucoviscidose-Sym-
posium, Gießen 1962, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1964
- KOLLER, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse, in: Handbuch
d. physiol. u. pathol. chem. Analyse. HOPPE-SEYLER-THIERFELDER,
Bd. II, 10. Aufl., Springer-Verlag, 1955, S. 1011 ff.
- LANDSTEINER, K.: Darmverschluß durch eingedicktes Meconium, Pankrea-
titis. *Zbl. allg. Path.* 16, 903-907, 1905
- LOWE, C. U., C. D. MAY: Selective pancreatic deficiency: Absent amylase,
diminished trypsin and normal lipase.
Amer. J. Dis. Child. 82, 459-464, 1951
- NOTHMAN, M. M., T. D. PRATT, J. BENOTTI: The effect of ligation of
the pancreatic ducts and of pancreatectomy after duct ligation on
serum lipase. *J. Lab. Clin. Med.* 33, 833-840, 1948
- PLENERT, W., H. ZÖLLNER: Studien der Serumlipide im Kindesalter:
II. Das Verhalten der Serumlipide nach Aufnahme verschiedener
Fette. *Zschr. Kinderhk.* 86, 58-68, 1961

- SCHALES, O., S.S.SCHALES: Simple accurate method for determination of chloride in biological fluids. *J.Biol.Chem. Baltimore* 140, 879-884, 1941
- SCHÖN, H., W.ZELLER: Über die Bedeutung erhöhter Serumlipidwerte für die Atherogenese, Behandlungsmöglichkeiten. *Münch.med.Wschr.* 104, 2433-2440, 1962
- SCHULTZE-JENA, B.S.: Zur Diagnose der Pankreasfibrose (Mucoviscidose). *Zschr.Kinderhk.* 81, 589-608, 1958
- SHWACHMAN, H., C.V.BRYLES, R.E.GROSS₁: Meconiumileus. A clinical study of twenty surviving patients. *Amer.J.Dis.Child.* 91, 223-244, 1956
- SHWACHMAN, H., P.R.PATTERSON, J.LAGUNA₂: Studies in pancreatic fibrosis: A simple diagnostic gelatine film test for stool trypsin. *Pediatrics, NY* 4, 222-226, 1949
- SILVERMAN, F.N., H.C.SHIRKEY: A fat absorption test using iodized oil, with particular application as a screening test in the diagnosis of fibro-cystic disease of Pancreas. *Pediatrics, NY* 15, 143-148, 1955
- SMITH, B.W., J.H.ROE₁: A photometric method for the determination of alpha-amylase in blood and urine, which use of the starch-iodine color. *J.Biol.Chem. Baltimore* 179, 53-59, 1949
- SMITH, B.W., J.H.ROE₂: A micromodification of the SMITH- and ROE-method for the determination of amylase in body fluids. *J.Biol.Chem.Baltimore* 227, 357-362, 1957
- SOMOGYI, M.: Micromethods for the estimation of diastase. *J.Biol.Chem.Baltimore* 125, 399-414, 1938
- TUCKER, A.S., L.E.ROY, W.MATTHEWS, C.F.DORSHUK: Roentgendagnosis of complications of cystic fibrosis. *Amer.J.Roentgenol.* 89, 1048-1059, 1963
- THOMAIDES, Th.S., J.B.AREY: Intestinal lesions in cystic fibrosis of the Pancreas. *J.Pediat. St.Louis*, 63, 444-453, 1963
- ZELLER, W. H.SCHÖN, B.GRIMM: Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit der Fettklärsuffizienz. *Med.Klin.* 59, 1457-1459, 1964
- ZÖLLNER, N., D.EBERHAGEN: Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut. Springer-Verlag, Berlin 1965, S.374
- ZÖLLNER, H.₁: Studien der Serumlipide im Kindesalter; V. Verhalten der Serumlipide nach Aufnahme von Olivenöl. *Zschr.Kinderhk.* 88, 460-467, 1963
- ZÖLLNER, H.₂: Studium der Serumlipide im Kindesalter; IV. Das Verhalten der Serumlipide nach Glucoseaufnahme, sowie nach Adrenalinapplikation. *Zschr.Kinderhk.* 88, 176-185, 1963

Dem Direktor der Universitätskinderklinik Mainz, Herrn Professor Dr. U. Köttgen, bin ich für das freundliche Einverständnis, die Arbeit an seiner Klinik durchführen zu dürfen und für seine stetige Anteilnahme am Fortgang der Untersuchungen sehr zu Dank verpflichtet.

Dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, insbesondere seinem Direktor, Herrn Professor Dr. Dr. S. Koller, danke ich für die wertvollen Hinweise bei der Verwendung statistischer Methoden.

Herrn Privatdozent Dr. W. Toussaint möchte ich für die Überlassung des Themas, die Anregungen und sein Interesse an der Arbeit herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 11. Oktober 1929 wurde ich in Mainz als Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. med. Richard Richter und seiner Ehefrau Clara Richter geb. Schloßstein geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich das Humanistische Gymnasium in Mainz bis 1945; nach Kriegsende arbeitete ich über zwei Jahre lang in einem großen landwirtschaftlichen Betrieb und war anschließend wieder auf dem Humanistischen Gymnasium in Mainz bis zur Reifeprüfung 1951.

Ab 1951/52 studierte ich Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und bestand dort im Januar 1961 das Medizinische Staatsexamen.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit wurde mir im Dezember 1963 die Approbation erteilt; seit Anfang 1964 absolviere ich eine Facharztausbildung an der Universitätskinderklinik in Mainz.

Verheiratet bin ich seit 1961 mit Frau Dr. med. Marianne Richter geb. Ruda und habe drei Kinder.

